

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2003-313153  
(P2003-313153A)

(43)公開日 平成15年11月6日 (2003.11.6)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
C 0 7 C 67/14  
67/56  
69/78  
// C 0 7 B 53/00  
61/00

識別記号  
3 0 0

F I  
C 0 7 C 67/14  
67/56  
69/78  
C 0 7 B 53/00  
61/00

テマコード<sup>8</sup>(参考)  
4 H 0 0 6  
4 H 0 3 9

B

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号

特願2002-117057(P2002-117057)

(22)出願日

平成14年4月19日(2002.4.19)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成13年10月20日  
社団法人日本薬学会発行の「第27回反応と合成の進歩シ  
ンポジウム講演要旨集」に発表

(71)出願人 000003182

株式会社トクヤマ  
山口県周南市御影町1番1号

(72)発明者 松村 功齊

長崎県長崎市葉山1-8-1-1101

(72)発明者 真木 英俊

長崎県長崎市岩屋町19-13-1106

(72)発明者 尾野村 治

長崎県長崎市梁川町19-1-502

(72)発明者 村上 紗千恵

山口県小野田市柿の木坂3-7-15

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 光学活性 2-アシリ化1, 2-ジオール化合物誘導体の製造方法

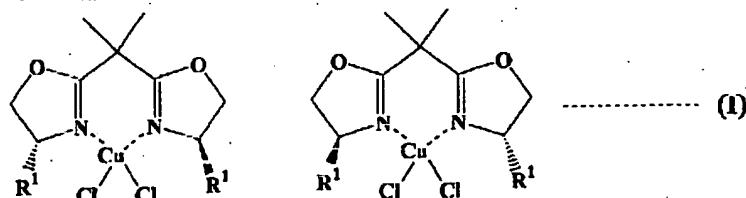
(57)【要約】

【課題】 原料の純度をあまり気にせずに、且つ簡便な方  
法で、d 1 体の1, 2-ジオール化合物を光学分割し、  
光学活性な1, 2-ジオール化合物を高収率に製造する

方法を開発すること。

【解決手段】 下記一般式(I)

【化1】

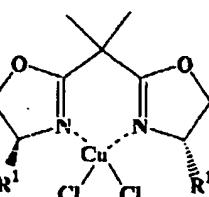
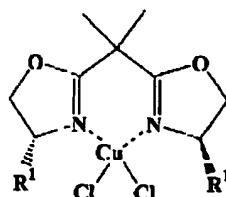


(但し、R<sup>1</sup>は、それぞれ独立に炭素数1~5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)で示される光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒、及び塩基存在下、(d

1) - 1, 2-ジオール化合物とカルボン酸ハライド化  
合物とを反応させ、該(d 1) - 1, 2-ジオール化合物  
を光学分割する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 下記一般式(I)



(I)

(但し、R'は、それぞれ独立に炭素数1~5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)

で示される光学活性オキサゾリンー銅錯体触媒、及び塩基存在下、(d1)-1,2-ジオール化合物とカルボン酸ハライド化合物とを反応させ、反応液から光学活性2-アシル化1,2-ジオール化合物誘導体を分離することを特徴とする光学活性2-アシル化1,2-ジオール化合物誘導体の製造方法。

【請求項2】 請求項1記載の方法により得られた反応液から光学活性1,2-ジオール化合物を分離することを特徴とする光学活性1,2-ジオール化合物の製造方法。

【請求項3】 上記一般式(I)で示される光学活性オキサゾリンー銅錯体からなる光学分割剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、d1体の1,2-ジオール化合物の、一方の異性体の片方の水酸基のみをカルボン酸ハライド化合物によって選択的に保護することで二つの異性体を分割し、光学活性2-アシル化1,2-ジオール化合物誘導体または光学活性1,2-ジオール化合物を得る方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】隣り合う二つの不斉炭素の絶対配置が同一の光学活性ジオール化合物（以下、光学活性ジオール化合物と称す。）は、例えば医農薬の中間体として或いは触媒の不斉配位子として重要な化合物である。

【0003】従来、これらの光学活性ジオール化合物の合成方法としては、様々な方法が知られているが、最も簡便な製造方法の一つとして、(d1)-1,2-ジオール化合物の光学分割による製造が考えられる。光学分割剤を用いたd1体の光学分割方法としては、光学活性ジアミン触媒、三級アミン化合物、ベンゾイルクロライド存在下、d1体の1,2-ジオール化合物の一方の異性体の片方の水酸基をベンゾイル化する方法が知られて

## 【化1】

いる（エナンチオマー、5巻、119~123頁（2000年））。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかし、かかる方法においては、β-ハロヒドリンのd1体の光学分割のみが実施されているだけで、(d1)-1,2-ジオール体の光学分割の実施例はない。即ち、d1体の光学分割法は既に知られている方法ではあるものの、(d1)-1,2-ジオール体の光学分割法については知られていない。また、上記方法においては、光学活性ジアミンによってベンゾイルクロライドを活性化させることによって反応系中に光学活性なベンゾイル化剤を生成させ、アルコールのベンゾイル化反応を行わせているため、仮に、ジオール化合物のモノベンゾイル化を行った場合、もし反応系中にモノアルコール化合物のような不純物が存在した時には、モノアルコール化合物へのベンゾイル化反応が優先的に進行し、反応収率が低下することが予測される。このため、反応収率を向上させるためには、純度の高いd1体のジオール化合物を使用する必要がある。

【0005】したがって、原料の純度をあまり気にせずに、且つ簡便な方法で、d1体の1,2-ジオール化合物を光学分割し、光学活性な1,2-ジオール化合物を高収率に製造する方法を開発することが望まれていた。

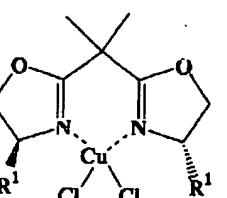
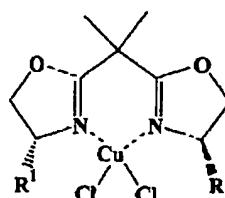
## 【0006】

【課題を解決するための手段】かかる実情に鑑み、本発明者らは鋭意検討した結果、従来、不斉ディールスアルダー反応等の不斉炭素-炭素結合反応の触媒として利用されてきた、光学活性オキサゾリンー銅錯体触媒を光学分割剤として利用することで、d1体の1,2-ジオール化合物を高収率に光学分割できることを見いだし、本発明を完成させるに至った。

【0007】即ち、本発明は、下記一般式(I)

## 【0008】

## 【化2】

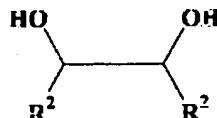


(I)

【0009】（但し、R'は、それぞれ独立に炭素数1~5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。）

で示される光学活性オキサザリン-銅錯体触媒、及び塩基存在下、(d1)-1,2-ジオール化合物とカルボン酸ハライド化合物とを反応させ、反応液から光学活性2-アシル化1,2-ジオール化合物誘導体を分離することを特徴とする光学活性2-アシル化1,2-ジオール化合物誘導体の製造方法である。

【0010】また、本発明は、上記方法により得られた反応液から光学活性1,2-ジオール化合物を分離することを特徴とする光学活性1,2-ジオール化合物の製



【0013】(但し、R2は、炭素数1~5のアルキル基、置換および無置換のフェニル基を示し、2つのR2は一緒になって環を形成してもよい。)で示される化合物が使用される。

【0014】ここで、炭素数1~5のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基、tert-ブチル基、tert-アミル基等を挙げることができ、置換されたフェニル基としてはp-クロロフェニル基、p-フルオロフェニル基、p-メチルフェニル基、p-tert-ブチルフェニル基、p-ジメチルアミノフェニル基等を挙げることができる。2つのR2が一緒になって環を形成する場合、該環としては、シクロヘキサン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

【0015】これらの1,2-ジオール化合物を具体的に例示すると、ヒドロベンゾイン、p-フルオロヒドロベンゾイン、p-クロロヒドロベンゾイン、p-メチルヒドロベンゾイン、p-tert-ブチルヒドロベンゾイン、p-ジメチルアミノヒドロベンゾイン、p-メトキシヒドロベンゾイン等の芳香族1,2-ジオール化合物、2,3-ブタンジオール、3,4-ヘキサンジオール、2,5-ジメチル-3,4-ヘキサンジオール、2,2,5,5,-テトラメチル-3,4-ヘキサンジオール、シクロヘキサンジオール、シクロヘキサンジオール等の脂肪族1,2-ジオール化合物のd1体を挙げることができる。

【0016】これらの1,2-ジオール化合物のd1体の中でも、特に好適に使用される1,2-ジオール化合物を具体的に例示すると、ヒドロベンゾイン、p-フルオロヒドロベンゾイン、p-クロロヒドロベンゾイン、p-メチルヒドロベンゾイン、p-tert-ブチルヒドロベンゾイン、p-メトキシヒドロベンゾイン等の芳香族1,2-ジオール化合物、シクロヘキサンジオール、シクロヘキサンジオール等の脂肪族1,2-ジオール化合物のd1体が、高選択性で分割できるため有効である。

【0017】これらの(d1)-1,2-ジオール化合

造方法も提供する。

#### 【0011】

【発明の実施の形態】本発明において使用されるd1体の1,2-ジオール化合物としては、隣り合った炭素原子に水酸基が結合している化合物であれば何ら制限無く使用できる。好適には、一般式(III)

#### 【0012】

#### 【化3】

### (III)

物の幾つかは試薬として入手可能であるが、入手できない場合は(d1)-1,2-ジオール化合物の前駆体である1,2-ジケトン化合物をボラン・メチルサルファイド錯体を用いて還元する、或いはスチルベン誘導体を四酸化オスミウムによって酸化することによって容易に調整することが可能である。

【0018】本発明において使用されるカルボン酸ハライド化合物としては、通常、試薬として入手可能なカルボン酸ハライド化合物が何ら制限無く使用できる。該カルボン酸ハライド化合物は、前記d1体の1,2-ジオール化合物における、一方の異性体の片方の水酸基のみを選択的に保護し、光学活性2-アシル化1,2-ジオール化合物誘導体を生成させる。

【0019】これらのカルボン酸ハライド化合物を具体的に例示すると、アセチルクロライド、プロピオニルクロライド、ブチリルクロライド、バレリルクロライド等の好適には炭素数2~7の脂肪族カルボン酸ハライド化合物、ベンゾイルクロライド、ベンゾイルプロマイド、2-メチルベンゾイルクロライド、3-メチルベンゾイルクロライド、4-メチルベンゾイルクロライド、4-エチルベンゾイルクロライド、4-ブチルベンゾイルクロライド、4-tert-ブチルベンゾイルクロライド等の好適には炭素数7~11の芳香族カルボン酸ハライド化合物を挙げることができる。これらの中でも特に、高い選択性を発現するということで、アセチルクロライド、プロピオニルクロライド等の脂肪族カルボン酸ハライド化合物、ベンゾイルクロライド、4-メチルベンゾイルクロライド等の芳香族カルボン酸ハライド化合物が好適に使用される。

【0020】上記カルボン酸ハライド化合物の使用量は特に限定されないが、量が少ないと未反応物が残り効率的でない。(d1)-1,2-ジオール化合物1モルに対して0.5モルが理論当量であるため、反応効率及びカルボン酸ハライド化合物の過剰使用を避ける観点から、通常この量が使用される。

【0021】本発明で使用される塩基類は、反応で発生する塩化水素の捕捉剤として作用するばかりでなく、助

触媒としても作用も期待される。該塩基類としては、通常試薬として入手可能な塩基類が何ら制限なく使用できる。

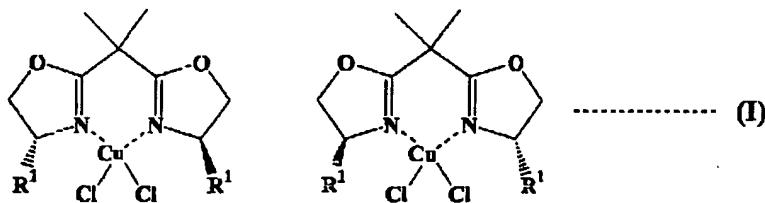
【0022】これらの塩基類を具体的に例示すると、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、N, N, N', N'-テトラエチルエチレンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチルプロパンジアミン、N, N, N', N'-テトラエチルプロパンジアミン等の脂肪族3級アミン化合物、ビリジン、N, N-ジメチルベンジルアミン、4-N, N-ジメチルアミノビリジン、N-メチルビロール、N-エチルビロール、N-メチルイミダゾール、N-エチルイミダゾール等の芳香族3級アミン化合物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム等の無機炭酸塩が、高い選択性と収率を示すために好適に採用される。

【0023】本発明に用いる塩基の量としては特に制限は無いが、あまり量が多いと後処理工程が煩雑となる上に、生成物の分解反応に寄与する可能性が高くなり、あまり量が少ないと反応の転化率が低くなるため、通常、(d1)-1, 2-ジオール化合物1モルに対して0.5~5モル、好ましくは0.5~4モルの範囲から選択するのが良い。

【0024】下記一般式(I)

【0025】

【化4】

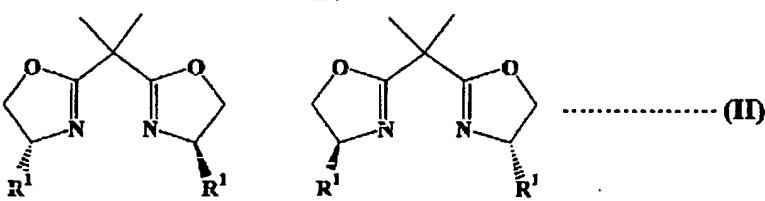


【0026】(但し、R¹は、それぞれ独立に炭素数1~5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)で示される光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒において、R¹で示される炭素数1~5のアルキル基としては、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、

tert-アミル基等が挙げられる。この光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒は、下記一般式(II)

【0027】

【化5】



【0028】(但し、R¹は、それぞれ独立に炭素数1~5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)で示される光学活性オキサゾリン誘導体と塩化銅(II)を塩化メチレン溶媒中で反応させた後、未反応の塩化銅(II)を沪別し、残渣を再結晶する(以下反応Aと称する。)ことで容易に合成することができる。

【0029】反応Aで使用する光学活性オキサゾリン誘導体としては、試薬として入手できる光学活性オキサゾリン誘導体が何ら制限無くしようできる。それらを具体的に例示すると、2, 2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-メチル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-イソプロピル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-メチル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-イソプロピル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-ベンジル-2-オキサゾリン]等を挙げることができる。

【0030】これらの中でも特に、銅錯体とした際に高

い選択性を発現する 2, 2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-ベンジル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-フェニル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]、2, 2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-ベンジル-2-オキサゾリン]等が特に好適である。

【0031】本反応で使用される光学活性オキサゾリン-銅錯体の使用量としては、触媒として使用するため (d1)-1, 2-ジオール化合物 1 モルに対して当量以下であれば特に制限は無いが、通常 (d1)-1, 2-ジオール化合物 1 モルに対して 0.001~0.5 モル、好ましくは 0.005~0.1 モルの範囲から選択すればよい。

【0032】本発明は、通常有機溶媒中で実施される。本発明で使用される有機溶媒としては、(d1)-1, 2-ジオール化合物及びカルボン酸ハライド化合物等と反応しない溶媒であれば何等制限無く使用できる。これらの有機溶媒を具体的に例示すると、テトラハイドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハログン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルカルボネート等のカーボネート類、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類等を挙げることができる。

【0033】これらの有機溶媒の中でも特に、高い収率と反応速度が期待できる、テトラハイドロフラン、1, 4-ジオキサンのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルムのハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類等が好適に採用される。

【0034】本発明において使用される有機溶媒の量としては、特に制限は無いが、あまり量が多いとバッチあたりの収量が減少するため経済的でなく、あまり量が少ないと攪拌等に支障をきたすため、通常、反応溶媒中の (d1)-1, 2-ジオール化合物の濃度が 0.1~7.0 重量%、さらには 1~6.0 重量%となるように、有機溶媒を使用するのが好ましい。

【0035】本発明における反応方法は特に限定されないが、反応器に (d1)-1, 2-ジオール化合物、塩基、光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒、有機溶媒を仕込み、攪拌しながらカルボン酸ハライド化合物を添加することにより好適に行うことができる。

【0036】このとき、反応温度としては、用いる (d

1)-1, 2-ジオール化合物、塩基及びカルボン酸ハライド化合物の種類によって異なるため、一概には言えないが、あまり温度が低いと反応温度が著しく小さくなり、あまり温度が高いと副反応を助長するため、通常、-50~20°C、好ましくは、-30~0°C の範囲で実施するのが良い。

【0037】また、反応時間としては特に制限は無いが、0.1~4.0 時間もあれば充分である。

【0038】本発明における上記反応は、常圧、減圧、加圧のいずれの状態でも実施可能である。また、該反応は、空気中で実施してもよいし、或いは窒素、ヘリウム、アルゴン等の不活性気体雰囲気下で実施してもよい。

【0039】このようにして、(d1)-1, 2-ジオール化合物のどちらか一方の異性体の水酸基がアシル化された化合物が生成する。ここで、光学活性オキサゾリン-銅錯体として、R 体の化合物を用いた場合は、1, 2-ジオール化合物において (S, S) 体が選択的にアシル化され、(S, S)-2-アシル化 1, 2-ジオール化合物誘導体と (R, R)-1, 2-ジオール化合物が生成する。他方、光学活性オキサゾリン-銅錯体として、S 体の化合物を用いた場合は、1, 2-ジオール化合物において (R, R) 体が選択的にアシル化され、(R, R)-2-アシル化 1, 2-ジオール化合物誘導体と (S, S)-1, 2-ジオール化合物が生成する。

【0040】上記反応生成物の単離生成方法としては、既知の方法が何等制限無く採用できる。例えば、反応溶液を水にあけた後、塩化メチレンで抽出し、得られた有機溶媒を硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥した後、溶媒留去、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって、光学活性 2-アシル化 1, 2-ジオール化合物誘導体を分離生成することができる。得られた該化合物は必要に応じてアシル基を脱離させ、光学活性な 1, 2-ジオール化合物として医薬中間体等の種々な用途に使用すればよい。

【0041】この際に、未反応のもう一方の異性体である光学活性 2-アシル化 1, 2-ジオール化合物は有機相に抽出されている。このため、もう該アシル化されていない異性体が必要であるならば、シリカゲルクロマトグラフィーによる分離操作をさらに続けることによって分離精製することができる。

【0042】

【実施例】以下、実施例を掲げて本反応を具体的に説明するが、本発明はこれらによって何等制限されるものではない。

#### 実施例 1

30 ml の茄子型フラスコに、(d1)-ヒドロベンゾイン 0.214 g (1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 0.129 g (1 mmol)、2, 2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサ

ゾリン]銅錯体0.023g (0.05mmol) を5mLの塩化メチレンに溶解し、搅拌した。この溶液を0℃に冷却し、ベンゾイルクロライド0.070g (0.5mmol) を滴下し、薄層クロマトグラフィー上で、ベンゾイルクロライドのスポットが消失するまで0℃で反応させた。反応終了後、反応液を10mLの水にあけ、塩化メチレン5mLで3回抽出した。抽出液を集め、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、塩化メチレンを減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開液：n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1）で分離精製したところ、2-ベンゾイルオキシ-1,2-ジフェニルエタノールを0.148g (収率96%) 取得した。また、本化合物を光学分割カラム（ダイセル化学工業製キラルパックOJ）を用いて液体クロマトグラフィー（展開液：n-ヘキサン：イソプロピルアルコール=5:1）で光学純度を測定したところ、96%eeであった。

【0043】さらに、上記化合物取得後、さらにシリカゲルカラムトグラフィーでの分離操作を続けた結果、(R, R)-ヒドロベンゾインを0.107g (収率100%) 取得することができた。また、本化合物を光学分割カラム（ダイセル化学工業製キラルパックOJ）を用いて液体クロマトグラフィー（展開液：n-ヘキサン：イソプロピルアルコール=5:1）で光学純度を測定したところ、96%eeであった。

## 【0044】実施例2～6

表1に示した、(d1)-1,2-ジオール化合物を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。その結果を表2に示した。

## 【0045】

【表1】

実施例	(d1)-1,2-ジオール化合物の種類	生成物	収率 (%)	光学純度(%ee)
2	p-クローリー-(d1)-ヒドロベンゾイン	(S,S)-2-ベンゾインオキシ-1,2-ジ-p-クロロフェニルエタノール	9.6	>99
3	p-ナフチー-(d1)-ヒドロベンゾイン	(S,S)-2-ベンゾインオキシ-1,2-ジ-p-ナフチルフェニルエタノール	9.4	97
4	p-トキシ-(d1)-ヒドロベンゾイン	(S,S)-2-ベンゾインオキシ-1,2-ジ-p-トキシフェニルエタノール	9.7	98
5	d1-シクロヘキサンジオール	(S,S)-2-ベンゾインオキシシクロヘキサノール	7.4	80
6.	d1-3,4-ヘキサンジオール	(S,S)-2-ベンゾインオキシシクロヘキサノール	8.8	77

## 【0046】実施例7～10

表2に示した光学活性オキサゾリン-銅錯体を触媒に用いた以外は、実施例1と同様の操作を行った。その結果

を表2に示した。

## 【0047】

【表2】

実施例	光学活性オキサゾリン-銅錯体の種類	収率 (%)	光学純度(%ee)	絶対配置
7	2,2-イソブチリデンビス[(4S)-4-iso-ブチリデン-2-オキサゾリン]	9.4	98	(R,R)
8	2,2-イソブチリデンビス[(4S)-4-tart-ブチル-2-オキサゾリン]	8.9	84	(R,R)
9	2,2-イソブチリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]	9.6	>99	(S,S)
10	2,2-イソブチリデンビス[(4S)-4-フェニル-2-オキサゾリン]	9.7	>99	(R,R)

## 【0048】実施例11～12

表3に示した塩基を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。その結果を表3に示した。

## 【0049】

【表3】

実施例	塩基の種類	収率 (%)	光学純度(%ee)
11	炭酸カリウム	4.9	96
12	トリエチルアミン	4.9	72

## 【0050】実施例13

30mLの茄子型フラスコに、(d1)-ヒドロベンゾイン0.214g (1mmol)、1,2-ジフェニルエタノール0.010g (0.05mmol)、ジイソプロピルエチルアミン0.129g (1mmol)、2,2-イソブチリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]銅錯体0.023g (0.05mmol) を5mLの塩化メチレンに溶解し、搅拌した。この溶液を0℃に冷却し、ベンゾイルクロライド0.070g (0.5mmol) を滴下し、薄層クロマトグラフィー上で、ベンゾイルクロライドのスポットが

消失するまで0℃で反応させた。反応終了後、反応液を10mLの水にあけ、塩化メチレン5mLで3回抽出した。抽出液を集め、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、塩化メチレンを減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開液：n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1）で分離精製したところ、2-ベンゾイルオキシ-1,2-ジフェニルエタノールを0.149g (収率97%) 取得した。また、本化合物を光学分割カラム（ダイセル化学工業製キラルパックOJ）を用いて液体クロマトグラフィー（展開液：n-ヘキサン：イソプロピルアルコール=5:1）で光学純度を測定し

たところ、98%であり、絶対配置は(S, S)であった。また、1, 2-ジフェニルエタノールがベンゾイル化された化合物は全く検出されなかった。

【0051】比較例1

実施例13において、2, 2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]銅錯体0.023gを(S)-1-メチル-2-[ジヒドロイソインドール-2-イル]メチル]ピロリジン0.01g(0.05mmol)に代える以外は、実施例13と同様の操作をした。

【0052】その結果、(S, S)-2-ベンゾイルオキシ-1, 2-ジフェニルエタノールの収量は、0.134g(収率87%)に低下した。また、1-ベンゾイルオキシ-1, 2-ジフェニルエタンが0.015g取

得された。

【0053】

【発明の効果】本発明によれば、医農薬中間体或いは触媒の配位子として重要な化合物である光学活性ジオール化合物を、片方の水酸基のみがアシル化された光学活性な誘導体と、このようなアシル化がなされていない1, 2-ジオール化合物とに効率的に光学分割できる。その際、各光学活性化合物は、高収率、且つ高い光学純度を得ることができる。しかも、原料として用いる(d1)-1, 2-ジオール化合物にモノアルコールが存在しても反応には何等影響を与えない。

【0054】即ち、本発明は、光学活性ジオール化合物を得る極めて有用な分割方法である。

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07M 7:00

識別記号

F I

(参考)

C07M 7:00

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC48 AC81 BA05 BA37  
BA46 BB12 BJ20 BJ50 BM30  
BM72 BN10 BN20 BP30 KA14  
KC30  
4H039 CA66 CD10

**Bibliographic Fields****Document Identity**

(19)【発行国】	(19) [Publication Office]
日本国特許庁 (JP)	Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】	(12) [Kind of Document]
公開特許公報 (A)	Unexamined Patent Publication (A)
(11)【公開番号】	(11) [Publication Number of Unexamined Application]
特開2003-313153 (P2003-313153 A)	Japan Unexamined Patent Publication 2003-313153 (P2003-313153A)
(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成15年11月6日 (2003. 11. 6)	Heisei 15*November 6* (2003.11.6)

**Public Availability**

(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成15年11月6日 (2003. 11. 6)	Heisei 15*November 6* (2003.11.6)

**Technical**

(54)【発明の名称】	(54) [Title of Invention]
光学活性2-アシル化1, 2-ジオール化合物 誘導体の製造方法	MANUFACTURING METHOD OF OPTICAL ACTIVITY 2- ACYLATION 1,2-DIOL COMPOUND DERIVATIVE
(51)【国際特許分類第7版】	(51) [International Patent Classification, 7th Edition]
C07C 67/14	C07C67/14
67/56	67/56
69/78	69/78
// C07B 53/00	//C07B53/00
61/00 300	61/00300
C07M 7:00	C07M7:00
【FI】	[FI]
C07C 67/14	C07C67/14
67/56	67/56
69/78	69/78
C07B 53/00 B	C07B53/00B
61/00 300	61/00300
C07M 7:00	C07M7:00
【請求項の数】	[Number of Claims]
3	3
【出願形態】	[Form of Application]

OL

【全頁数】

7

【テーマコード(参考)】

4H0064H039

【F ターム(参考)】

4H006 AA02 AC48 AC81 BA05 BA37 BA4  
 6 BB12 BJ20 BJ50 BM30 BM72 BN10 BN2  
 0 BP30 KA14 KC30 4H039 CA66 CD10

**Filing**

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願2002-117057(P2002-117057)

(22)【出願日】

平成14年4月19日(2002. 4. 19)

【新規性喪失の例外の表示】

特許法第30条第1項適用申請有り 平成13年  
 10月20日 社団法人日本薬学会発行の「第2  
 7回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨  
 集」に発表

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

【識別番号】

000003182

【氏名又は名称】

株式会社トクヤマ

【住所又は居所】

山口県周南市御影町1番1号

**Inventors**

(72)【発明者】

【氏名】

松村 功啓

【住所又は居所】

長崎県長崎市葉山1-8-1-1101

(72)【発明者】

OL

【Number of Pages in Document】

7

【Theme Code (For Reference)】

4H0064H039

【F Term (For Reference)】

4H006AA02AC48AC81BA 05BA 37BA  
 46BB12BJ20BJ50BM30BM72BN10BN20BP30kA  
 14KC304H039CA66CD 10

【Request for Examination】

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application 2002- 117057 (P2002- 117057)

(22) [Application Date]

Heisei 14\*April 19\* (2002.4.19)

【Permission of Grace Period】

Japan Patent Law Article 30 Claim 1 \*\*\*\*\*Heisei  
 13\*October 20\*foundation Pharmaceutical Society of Japan  
 \*\*\*\*second 7\*\*\*\*\* \*\*\*symposium lecture abstracts \*\*\*\*

(71) [Applicant]

【Identification Number】

000003182

【Name】

**TOKUYAMA CORPORATION (DB 69-057-1716)**

【Address】

Yamaguchi Prefecture Shun'an \*Mikage-cho 1-1

(72) [Inventor]

【Name】

Matsumura \*\*

【Address】

Nagasaki Prefecture Nagasaki City Hayama 1- 8- 1- 1101

(72) [Inventor]

## 【氏名】

真木 英俊

## 【住所又は居所】

長崎県長崎市岩屋町19-13-1106

## (72)【発明者】

## 【氏名】

尾野村 治

## 【住所又は居所】

長崎県長崎市梁川町19-1-502

## (72)【発明者】

## 【氏名】

村上 紗千恵

## 【住所又は居所】

山口県小野田市柿の木坂3-7-15

**Abstract**

## (57)【要約】

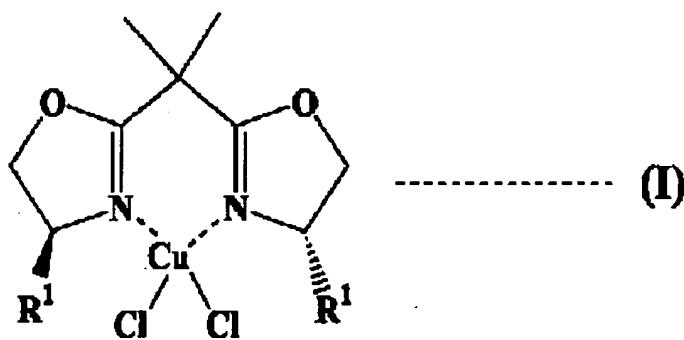
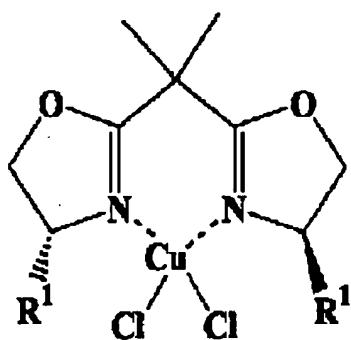
## 【課題】

原料の純度をあまり気にせずに、且つ簡便な方法で、dl 体の 1,2-ジオール化合物を光学分割し、光学活性な 1,2-ジオール化合物を高収率に製造する方法を開発すること。

## 【解決手段】

下記一般式(I)

## 【化 1】



(但し、R¹ は、それぞれ独立に炭素数 1~5 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)で示される光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒、及び塩基存在下、(dl)-1,2-ジオール化合物とカルボン酸ハライド化合物とを反応させ、該(dl)-1,

## [Name]

Maki Hidetoshi

## [Address]

Nagasaki Prefecture Nagasaki City Iwaya-cho 19- 13- 1106

## (72) [Inventor]

## [Name]

Ono \*\*

## [Address]

Nagasaki Prefecture Nagasaki City joist \*\*19- 1- 502

## (72) [Inventor]

## [Name]

Murakami crepe \*\*

## [Address]

Yamaguchi Prefecture Onoda City persimmon \*\*\*3- 7- 15

## (57) [Abstract ]

## [Problems to be Solved by the Invention ]

At same time with simple method , 1 and 2 -diol compound optical resolution of dl-isomers are done without designating purity of starting material excessively as air, method which produces optically active 1, 2- diol compound in the high yield is developed.

## [Means to Solve the Problems ]

Below-mentioned General Formula (I )

## [Chemical Formula 1 ]

Under optical activity oxazoline -copper complex catalyst , and base existence which are shown with (However, R<sup>1</sup> shows alkyl group , phenyl group , benzyl group of carbon number 1~5 in respectiveindependence. ),(dl ) - 1 and 2 -diol compound and

2-ジオール化合物を光学分割する。

carboxylic acid halide compound reacting, said (dl ) - optical resolution it does 1 and 2 -diol compound .

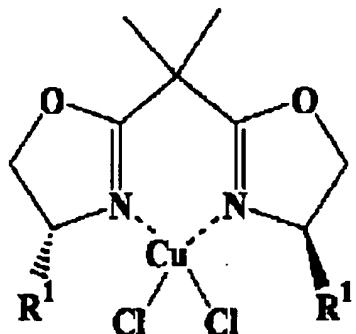
### Claims

#### 【特許請求の範囲】

##### 【請求項 1】

下記一般式(I)

##### 【化 1】



(但し、R<sup>1</sup> は、それぞれ独立に炭素数 1~5 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)

で示される光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒、及び塩基存在下、(dl)-1,2-ジオール化合物とカルボン酸ハライド化合物とを反応させ、反応液から光学活性 2-アシル化 1,2-ジオール化合物誘導体を分離することを特徴とする光学活性 2-アシル化 1,2-ジオール化合物誘導体の製造方法。

##### 【請求項 2】

請求項 1 記載の方法により得られた反応液から光学活性 1,2-ジオール化合物を分離することを特徴とする光学活性 1,2-ジオール化合物の製造方法。

##### 【請求項 3】

上記一般式(I)で示される光学活性オキサゾリン-銅錯体からなる光学分割剤。

### Specification

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

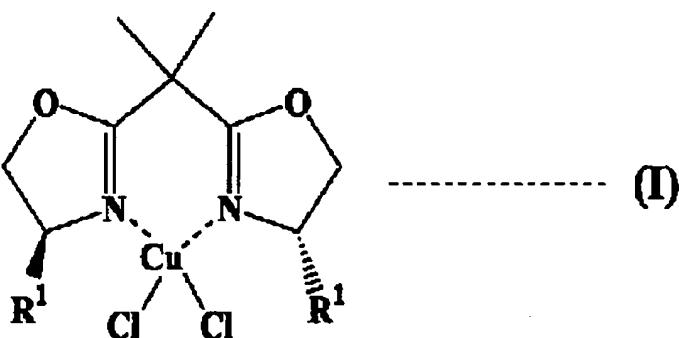
本発明は、dl 体の 1,2-ジオール化合物の、一方の異性体の片方の水酸基のみをカルボン酸ハライド化合物によって選択的に保護することで

##### [Claim (s)]

##### [Claim 1]

Below-mentioned General Formula (I )

##### [Chemical Formula 1 ]



(However, R<sup>1</sup> shows alkyl group , phenyl group , benzyl group of carbon number 1~5 in respectiveindependence. )

So under optical activity oxazoline -copper complex catalyst , and base existence which are shown, (dl ) - 1 and2 -diol compound and carboxylic acid halide compound reacting, manufacturing method . of optical activity 2- acylation 1, 2- diol compound derivative whichdesignates that it separates optical activity 2- acylation 1, 2- diol compound derivative from reaction mixture as feature

##### [Claim 2 ]

manufacturing method . of optical activity 1, 2- diol compound which designates that optical activity 1, 2- diol compound is separatedfrom reaction mixture which is acquired with method which is stated in the Claim 1 as feature

##### [Claim 3 ]

optical resolution agent . which consists of optical activity oxazoline -copper complex which is shown with theabove-mentioned General Formula (I )

##### [Description of the Invention ]

##### [0001]

##### [Technological Field of Invention ]

this invention, 1 and 2 -diol compound , only hydroxy group of one side of on onehand isomer of dl-isomers divides isomer of two by factthat selectively it protects, with carboxylic acid

二つの異性体を分割し、光学活性 2-アシル化 1,2-ジオール化合物誘導体または光学活性 1,2-ジオール化合物を得る方法に関する。

## 【0044】

## 実施例 2

~6

表 1 に示した、(dl)-1,2-ジオール化合物を用いた以外は実施例 1 と同様の操作を行った。

その結果を表 2 に示した。

## 【0045】

## 【表 1】

halide compound regards method which obtains optical activity 2- acylation 1,2- diol compound derivative or optical activity 1,2- diol compound .

## [0044]

## Working Example 2

- 6

It showed in Table 1 , (dl ) - other than using 1 and 2 -diol compound , the operation of being similar to Working Example 1 was done.

Result was shown in Table 2 .

## [0045]

## [Table 1 ]

実施例	(dl)-1,2-ジオール化合物の種類	生成物	収率(%)	光学純度(%ee)
2	p-クロロ-(dl)-ヒドロキシジオール	(S,S) -2-エノンイミネート-1,2-ジ-p-クロロフェニルカルボン酸	9 6	> 9 9
3	p-メトキル-(dl)-ヒドロキシジオール	(S,S) -2-エノンイミネート-1,2-ジ-p-メトキルフェニルカルボン酸	9 4	9 7
4	p-メトキシ-(dl)-ヒドロキシジオール	(S,S) -2-エノンイミネート-1,2-ジ-p-メトキシフェニルカルボン酸	9 7	9 8
5	dl-ジクロロキサンジオール	(S,S) -2-エノンイミネート-1,2-ジクロロヘキサカルボン酸	7 4	8 0
6	dl-3,4-ヘキサンジオール	(S,S) -2-エノンイミネート-1,2-ジヘキサカルボン酸	8 8	7 7

## 【0046】

## 実施例 7

~10

表 2 に示した光学活性オキサゾリン-銅錯体を触媒に用いた以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。

その結果を表 2 に示した。

## 【0047】

## 【表 2】

## [0046]

## Working Example 7

- 10

Other than using optical activity oxazoline -copper complex which is shown in Table 2 for catalyst ,operation of being similar to Working Example 1 was done.

Result was shown in Table 2 .

## [0047]

## [Table 2 ]

実施例	光学活性オキサゾリン-銅錯体の種類	収率(%)	光学純度(%ee)	絶対配置
7	2,2-イソブチリデンビス[(4S)-4-iso-ブチル-2-オキサゾリン]	9 4	9 8	(R,R)
8	2,2-イソブチリデンビス[(4S)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]	8 9	8 4	(R,R)
9	2,2-イソブチリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]	9 6	> 9 9	(S,S)
10	2,2-イソブチリデンビス[(4S)-4-フェニル-2-オキサゾリン]	9 7	> 9 9	(R,R)

## 【0048】

## 実施例 11

~12

表 3 に示した塩基を用いた以外は実施例 1 と同様の操作を行った。

## [0048]

## Working Example 11

- 12

Other than using base which is shown in Table 3 operation of being similar to Working Example 1 was done.

その結果を表 3 に示した。

【0049】

【表 3】

実施例	塩基の種類	収率(%)	光学純度(%ee)
11	炭酸カリウム	49	96
12	トリエチルアミン	49	72

Result was shown in Table 3 .

[0049]

[Table 3 ]

【0051】

比較例 1

実施例 13

において、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]銅錯体 0.023g を(S)-1-メチル-2-[ジヒドロイソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン 0.001g(0.05mmol)に代える以外は、実施例 13 と同様の操作をした。

【0052】

その結果、(S,S)-2-ベンゾイルオキシ-1,2-ジフェニルエタノールの収量は、0.134g(収率 87%)に低下した。

また、1-ベンゾイルオキシ-1,2-ジフェニルエタンが 0.015g 取得された。

【0002】

【従来の技術】

隣り合う二つの不斉炭素の絶対配置が同一の光学活性ジオール化合物(以下、光学活性ジオール化合物と称す。)は、例えば医農薬の中間体として或いは触媒の不斉配位子として重要な化合物である。

【0003】

従来、これらの光学活性ジオール化合物の合成方法としては、様々な方法が知られているが、最も簡単な製造方法の一つとして、(dl)-1,2-ジオール化合物の光学分割による製造が考えられる。

光学分割剤を用いた dl 体の光学分割方法としては、光学活性ジアミン触媒、三級アミン化合物、ベンゾイルクロライド存在下、dl 体の 1,2-ジオール化合物の一方の異性体の片方の水酸基をベンゾイル化する方法が知られている(エナンチオマー、5 卷、119-123 頁(2000 年))。

【0051】

Comparative Example 1

Working Example 13

Putting, 2 and 2 -isopropylidene bis other than (S ) - 1 -methyl -2- replacing [ (4 R ) - 4 -phenyl -2- oxazoline ] copper complex 0.023g to [ (dihydro isoindole -2- yl ) methyl ] pyrrolidine 0.001g (0.05 mmol ), it did operation of being similar to the Working Example 13.

【0052】

As a result, (S, S ) - 2 -benzoyl oxy -1, 2- biphenyl ethanol yield decreased to 0.134 g (yield 87% ).

In addition, 1 -benzoyl oxy -1, 2- diphenylethane was acquired 0.015 g.

【0002】

【Prior Art】

absolute configuration of asymmetric carbon of two which is adjacent as for same optical activity diol compound (Below, it names optical activity diol compound . ), is important compound as intermediate of for example pharmaceuticals and pesticides or as the asymmetric ligand of catalyst .

【0003】

Until recently, various method it is known as synthetic method of these optical activity diol compound , (dl )- 1 and 2 -diol compound you can think production with optical resolution , but as the one of simplest manufacturing method .

enantiomer , Vol.5 , 119-123page (2000 ) . Under optically active diamine catalyst , tertiary amine compound , benzoyl chloride existing, benzoylation is done method which being known 1and 2 -diol compound hydroxy group of one side of isomer of one side of the dl-isomers , as optical resolution method of dl-isomers which uses optical resolution agent , it is

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

しかし、かかる方法においては、 $\beta$ -ハロヒドリンの dl 体の光学分割のみが実施されているだけで、(dl)-1,2-ジオール体の光学分割の実施例はない。

即ち、dl 体の光学分割法は既に知られている方法ではあるものの、(dl)-1,2-ジオール体の光学分割法については知られていない。

また、上記方法においては、光学活性ジアミンによってベンゾイルクロライトを活性化させることによって反応系中に光学活性なベンゾイル化剤を生成させ、アルコールのベンゾイル化反応を行わせているため、仮に、ジオール化合物のモノベンゾイル化を行った場合、もし反応系中にモノアルコール化合物のような不純物が存在した時には、モノアルコール化合物へのベンゾイル化反応が優先的に進行し、反応収率が低下することが予測される。

このため、反応収率を向上させるためには、純度の高い dl 体のジオール化合物を使用する必要がある。

## 【0005】

したがって、原料の純度をあまり気にせずに、且つ簡便な方法で、dl 体の 1,2-ジオール化合物を光学分割し、光学活性な 1,2-ジオール化合物を高収率に製造する方法を開発することが望まれていた。

## 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

かかる実情に鑑み、本発明者らは鋭意検討した結果、従来、不斉ディールスアルダー反応等の不斉炭素-炭素結合反応の触媒として利用されてきた、光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒を光学分割剤として利用することで、dl 体の 1,2-ジオール化合物を高収率に光学分割できることを見いだし、本発明を完成させるに至った。

## 【0007】

即ち、本発明は、下記一般式(I)

## 【0008】

## 【化 2】

## [0004]

## [Problems to be Solved by the Invention ]

But, regarding to this method, the;be -halohydrin only optical resolution of the dl-isomers just is executed, (dl ) - 1 and 2 -diol is not a Working Example of the optical resolution .

Namely, optical separation method of dl-isomers is not known although it is a method which is already known, (dl ) - 1 and 2 -diol concerning optical separation method .

In addition, regarding to above-mentioned method, by fact thatit activates benzoyl chloride with optically active diamine forming optically active benzoylation agent in reaction system ,because it reacts alcohol benzoylation , when temporarily, it did mono benzoylation of diol compound , if impurity like monoalcohol compound in reaction system exists, benzoylation reaction to monoalcohol compound advances to preferential , It is estimated that reaction yield decreases.

Because of this , in order reaction yield to improve, it is necessaryto use diol compound of dl-isomers where purity is high.

## [0005]

Therefore, without designating purity of starting material excessively asair, at same time with simple method , 1 and 2 -diol compound the optical resolution of dl-isomers were done, it was desired that method whichproduces optically active 1, 2- diol compound in high yield is developed.

## [0006]

## [Means to Solve the Problems ]

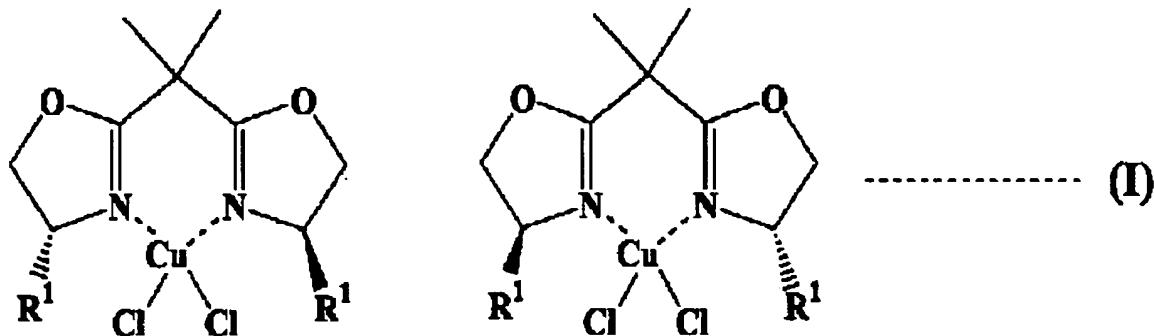
You considered to this actual condition, by fact that these inventors was utilized utilizes optical activity oxazoline -copper complex catalyst result of diligent investigation, until recently,as catalyst of asymmetric Diels-Alder reaction application/response or other asymmetric carbon -carbon bond reaction, as the optical resolution agent , you discovered fact that optical resolution it is possible, 1 and 2-diol compound in high yield of dl-isomers this invention reached to completion.

## [0007]

Namely, as for this invention, below-mentioned General Formula (I )

## [0008]

## [Chemical Formula 2 ]



【0009】

(但し、R<sup>1</sup>は、それぞれ独立に炭素数1~5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)

で示される光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒、及び塩基存在下、(dl)-1,2-ジオール化合物とカルボン酸ハライド化合物とを反応させ、反応液から光学活性2-アシル化1,2-ジオール化合物誘導体を分離することを特徴とする光学活性2-アシル化1,2-ジオール化合物誘導体の製造方法である。

【0010】

また、本発明は、上記方法により得られた反応液から光学活性1,2-ジオール化合物を分離することを特徴とする光学活性1,2-ジオール化合物の製造方法も提供する。

【0011】

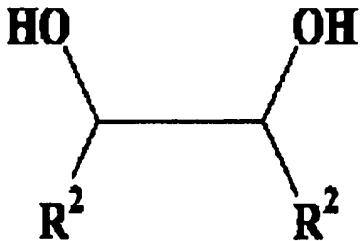
【発明の実施の形態】

本発明において使用されるdl体の1,2-ジオール化合物としては、隣り合った炭素原子に水酸基が結合している化合物であれば何ら制限無く使用できる。

好適には、一般式(III)

【0012】

【化3】



【0009】

(However, R<sup>1</sup> shows alkyl group, phenyl group, benzyl group of carbon number 1~5 in respective independence.)

So under optical activity oxazoline-copper complex catalyst, and base existence which are shown, (dl)-1 and 2-diol compound and carboxylic acid halide compound reacting, it is a manufacturing method of optical activity 2-acylation 1,2-diol compound derivative which designates that it separates optical activity 2-acylation 1,2-diol compound derivative from reaction mixture as feature.

【0010】

In addition, this invention offers also manufacturing method of optical activity 1,2-diol compound which designates that optical activity 1,2-diol compound is separated from reaction mixture which is acquired with above-mentioned method as feature.

【0011】

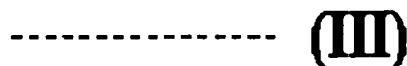
[Embodiment of the Invention]

Regarding to this invention, if it is a compound which hydroxy group has connected to carbon atom which is adjacent dl-isomers which is used as 1 and 2-diol compound, you can use without restriction.

Ideally, general formula (III)

【0012】

[Chemical Formula 3]



## 【0013】

(但し、 $R^2$ は、炭素数1~5のアルキル基、置換および無置換のフェニル基を示し、2つの $R^2$ は一緒にになって環を形成してもよい。)で示される化合物が使用される。

## 【0014】

ここで、炭素数1~5のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、tert-アミル基等を挙げることができ、置換されたフェニル基としては、p-クロロフェニル基、p-フルオロフェニル基、p-メチルフェニル基、p-tert-ブチルフェニル基、p-ジメチルアミノフェニル基等を挙げることができる。

2つの $R^2$ が一緒にになって環を形成する場合、該環としては、シクロ pentan 環、シクロヘキサン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

## 【0015】

これらの1,2-ジオール化合物を具体的に例示すると、ヒドロベンゾイン、p-フルオロヒドロベンゾイン、p-クロロヒドロベンゾイン、p-メチルヒドロベンゾイン、p-tert-ブチルヒドロベンゾイン、p-ジメチルアミノヒドロベンゾイン、p-メトキシヒドロベンゾイン等の芳香族1,2-ジオール化合物、2,3-ブタジオール、3,4-ヘキサンジオール、2,5-ジメチル-3,4-ヘキサンジオール、2,2,5,5,-テトラメチル-3,4-ヘキサンジオール、シクロヘキサンジオール、シクロペンタンジオール等の脂肪族1,2-ジオール化合物のdl体を挙げることができる。

## 【0016】

これらの1,2-ジオール化合物のdl体の中でも、特に好適に使用される1,2-ジオール化合物を具体的に例示すると、ヒドロベンゾイン、p-フルオロヒドロベンゾイン、p-クロロヒドロベンゾイン、p-メチルヒドロベンゾイン、p-tert-ブチルヒドロベンゾイン、p-メトキシヒドロベンゾイン等の芳香族1,2-ジオール化合物、シクロヘキサンジオール、シクロペンタンジオール等の脂肪族1,2-ジオール化合物のdl体が、高選択的に分割できるため有効である。

## 【0017】

これらの(dl)-1,2-ジオール化合物の幾つかは試薬として入手可能であるが、入手できない場合は(dl)-1,2-ジオール化合物の前駆体である1,2-ジケトン化合物をボラン・メチルサルファイド錯体を用いて還元する、或いはスチルベン誘導体を四酸化オスミウムによって酸化することによって容易に調整することが可能である。

## [0013]

compound which is shown with (However,  $R^{2 \times 2}$  to show phenyl group of alkyl group , substituted and unsubstituted of carbon number 1~5, 2  $R^{2 \times 2}$  becoming simultaneous, may form ring. ) is used.

## [0014]

p- chlorophenyl group , p- fluorophenyl group , p- methyl phenyl group , p- t- butyl phenyl group , p- dimethylamino phenyl group etc can be listed as phenyl group which here, it can list the methyl group , ethyl group , n- propyl group , isopropyl group , t- butyl group , t- amyl group etc as alkyl group of carbon number 1~5, is substituted.

2  $R^{2 \times 2}$  becoming simultaneous, when ring is formed, you can list the cyclopentane ring , cyclohexane ring , cyclooctane ring etc as said ring.

## [0015]

When these 1 and 2 -diol compound are illustrated concretely, dl-isomers of the hydro benzoin , p- fluoro hydro benzoin , p- chloro hydro benzoin , p- methyl hydro benzoin , p- t- butyl hydro benzoin , p- dimethylamino hydro benzoin , p- methoxy hydro benzoin or other aromatic 1, 2- diol compound , 2, 3- butanediol , 3, 4- hexanediol , 2, 5- dimethyl -3, 4- hexanediol , 2, 2, 5, 5, -tetramethyl -3, 4- hexanediol , cyclohexanediol jp11 , cyclopentane diol or other aliphatic 1, 2- diol compound can be listed.

## [0016]

When 1 and 2 -diol compound where it is used for especially ideal areillustrated concretely, because dl-isomers of hydro benzoin , p- fluoro hydro benzoin , p- chloro hydro benzoin , p- methyl hydro benzoin , p- t- butyl hydro benzoin , p- methoxy hydro benzoin or other aromatic 1, 2- diol compound , cyclohexanediol jp11 , cyclopentane diol or other aliphatic 1, 2- diol compound , highly selectively itcan divide, it is effective even in these 1 and 2 -diol compound dl-isomers .

## [0017]

It is a obtainable (dl) - 1 and 2 -diol compound as for several of these as the reagent , but when it cannot procure, (dl) - 1 and 2 -diketone compound where it is a precursor 1 and 2 -diol compound are reduced making use of borane \*methyl sulfide complex , or stilbene derivative it is possible with osmium tetroxide to adjust easily by fact that the oxidation it does.

## [0018]

本発明において使用されるカルボン酸ハライド化合物としては、通常、試薬として入手可能なカルボン酸ハライド化合物が何ら制限無く使用できる。

該カルボン酸ハライド化合物は、前記 dl 体の 1, 2-ジオール化合物における、一方の異性体の片方の水酸基のみを選択的に保護し、光学活性 2-アシル化 1,2-ジオール化合物誘導体を生成させる。

## [0019]

これらのカルボン酸ハライド化合物を具体的に例示すると、アセチルクロライド、プロピオニルクロライド、ブチリルクロライド、バレリルクロライド等の好適には炭素数 2~7 の脂肪族カルボン酸ハライド化合物、ベンゾイルクロライド、ベンゾイルブロマイド、2-メチルベンゾイルクロライド、3-メチルベンゾイルクロライド、4-メチルベンゾイルクロライド、4-エチルベンゾイルクロライド、4-ブチルベンゾイルクロライド、4-tert-ブチルベンゾイルクロライド等の好適には炭素数 7~11 の芳香族カルボン酸ハライド化合物を挙げることができる。

これらの中でも特に、高い選択性を発現するということで、アセチルクロライド、プロピオニルクロライド等の脂肪族カルボン酸ハライド化合物、ベンゾイルクロライド、4-メチルベンゾイルクロライド等の芳香族カルボン酸ハライド化合物が好適に使用される。

## [0020]

上記カルボン酸ハライド化合物の使用量は特に限定されないが、量が少ないと未反応物が残り効率的でない。

(dl)-1,2-ジオール化合物 1 モルに対して 0.5 モルが理論当量であるため、反応効率及びカルボン酸ハライド化合物の過剰使用を避ける観点から、通常この量が使用される。

## [0021]

本発明で使用される塩基類は、反応で発生する塩化水素の捕捉剤として作用するばかりでなく、助触媒としても作用も期待される。

該塩基類としては、通常試薬として入手可能な塩基類が何ら制限なく使用できる。

## [0022]

これらの塩基類を具体的に例示すると、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、

## [0018]

Regarding to this invention, without restriction as carboxylic acid halide compound which is used, usually, as reagent you can use available carboxylic acid halide compound .

said carboxylic acid halide compound , aforementioned dl-isomers in 1 and 2 -diol compound , selectively protects only hydroxy group of one side of on one hand isomer , forms optical activity 2- acylation 1, 2- diol compound derivative .

## [0019]

When these carboxylic acid halide compound are illustrated concretely, aliphatic carboxylic acid halide compound , benzoyl chloride , benzoyl bromide , 2- methyl benzoyl chloride , 3- methyl benzoyl chloride , 4- methyl benzoyl chloride , 4- ethyl benzoyl chloride , 4- butyl benzoyl chloride , 4- t- butyl benzoyl chloride or other ideally of the carbon number 2~7 aromatic carboxylic acid halide compound of carbon number 7~11 can be listed acetyl chloride , propanoyl chloride , butyryl chloride , valeryl chloride or other ideally.

With notion that where, acetyl chloride , propanoyl chloride or other aliphatic carboxylic acid halide compound , benzoyl chloride , 4- methyl benzoyl chloride or other aromatic carboxylic acid halide compound is used for ideal especially,high selectivity is revealed even among these.

## [0020]

amount used of above-mentioned carboxylic acid halide compound especially is not limited. When quantity is small, unreacted matter remains and it is not efficient .

Because 0.5 mole are theory equivalent (dl ) - vis-a-vis 1 and 2 -diol compound 1mole , from viewpoint which avoids excess use of reaction efficiency and carboxylic acid halide compound , the this quantity is usually used.

## [0021]

bases which is used with this invention is expected also action as the trapping agent of hydrogen chloride which occurs with reaction it operates not only, as cocatalyst .

Without restriction as said bases , as reagent usually you can use the available bases .

## [0022]

When these bases are illustrated concretely, triethylamine , tripropyl amine , tributyl amine , diisopropyl ethylamine , 1,

ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、N,N,N',N'-テトラエチルエチレンジアミン、N,N,N',N'-テトラメチルプロパンジアミン、N,N,N',N'-テトラエチルプロパンジアミン等の脂肪族3級アミン化合物、ピリジン、N,N-ジメチルベンジルアミン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピロール、N-エチルピロール、N-メチルイミダゾール、N-エチルイミダゾール等の芳香族3級アミン化合物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム等の無機炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化物を挙げることができる。

これらの中でも特に、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、等の脂肪族3級アミン化合物、ピリジン、N,N-ジメチルベンジルアミン、等の芳香族3級アミン化合物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム等の無機炭酸塩が、高い選択性と収率を示すために好適に採用される。

#### 【0023】

本発明に用いる塩基の量としては特に制限はないが、あまり量が多いと後処理工程が煩雑となる上に、生成物の分解反応に寄与する可能性が高くなり、あまり量が少ないと反応の転化率が低くなるため、通常、(dl)-1,2-ジオール化合物1モルに対して0.5~5モル、好ましくは0.5~4モルの範囲から選択するのが良い。

#### 【0024】

下記一般式(I)

#### 【0025】

#### 【化4】

8-diazabicyclo [5.4 . 0] undecene -7-en , 1, 4- diazabicyclo [2.2 . 2] octane , N, N, N&apos; , N&apos; -tetramethyl ethylenediamine , N, N, N&apos; , N&apos; -tetraethyl ethylenediamine , N, N, N&apos; , N&apos; -tetramethyl propanediamine , N, N, N&apos; , N&apos; -tetraethyl propanediamine or other aliphatic tertiary amine compound , pyridine , N, N- [jimechirubenziruamin ] , 4 -N, N-dimethylamino pyridine , N- methyl pyrrole , N- ethyl pyrrole , N- methyl imidazole , N- ethyl imidazole or other aromatic tertiary amine compound , sodium carbonate , potassium carbonate , magnesium carbonate , calcium carbonate , lithium carbonate , sodium hydrogen carbonate , potassium hydrogen carbonate , lithium hydrogen carbonate or other inorganic carbonate , sodium hydroxide , potassium hydroxide , lithium hydroxide , magnesium hydroxide , calcium hydroxide or other hydroxide can be listed.

Even among these especially, triethylamine , tripropyl amine , tributyl amine , diisopropyl ethylamine , or other aliphatic tertiary amine compound , pyridine , N, N-[jimechirubenziruamin ] , or other aromatic tertiary amine compound , sodium carbonate , potassium carbonate , magnesium carbonate , calcium carbonate , lithium carbonate , sodium hydrogen carbonate , potassium hydrogen carbonate , lithium hydrogen carbonate or other inorganic carbonate , is adopted ideally in order to show high selectivity and yield .

#### [0023]

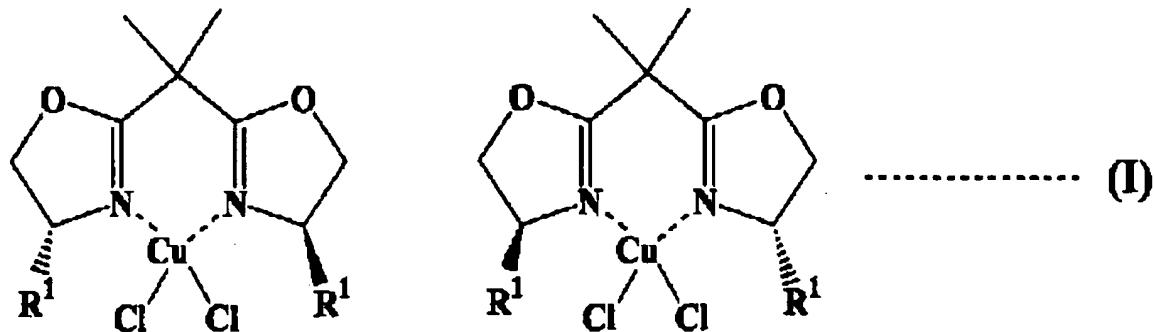
As quantity of base which is used for this invention there is notespecially restriction, but when quantity is many excessively, inaddition to fact that post-treatment step becomes troublesome, when the possibility which contributes to hydrolysis reaction of product becomes high, thequantity is small excessively, because reaction turnover becomes low, it is good to select from range of 0.5 - 5 mole , preferably 0.5~4mole usually, (dl ) - vis-a-vis 1and 2 -diol compound 1mole .

#### [0024]

Below-mentioned General Formula (I )

#### [0025]

[Chemical Formula 4 ]



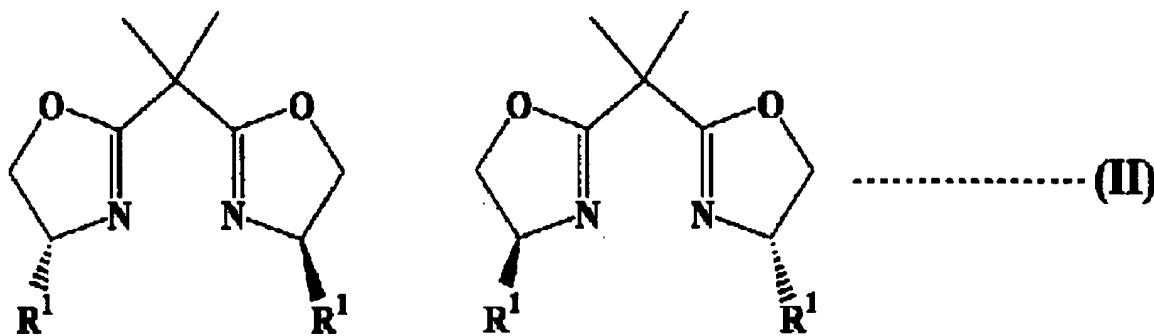
【0026】

(但し、R<sup>1</sup>は、それぞれ独立に炭素数1~5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)で示される光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒において、R<sup>1</sup>で示される炭素数1~5のアルキル基としては、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、tert-アミル基等が挙げられる。

この光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒は、下記一般式(II)

【0027】

【化5】



【0028】

(但し、R<sup>1</sup>は、それぞれ独立に炭素数1~5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基を示す。)で示される光学活性オキサゾリン誘導体と塩化銅(II)を塩化メチレン溶媒中で反応させた後、未反応の塩化銅(II)を濾別し、残渣を再結晶する(以下反応Aと称する。)ことで容易に合成することができる。

【0029】

反応Aで使用する光学活性オキサゾリン誘導体としては、試薬として入手できる光学活性オキサゾリン誘導体が何ら制限無くしようできる。

【0026】

You can list methyl group, isopropyl group, t-butyl group, t-amyl group etc as alkyl group of carbon number 1~5 which is shown with R<sup>1</sup> in optical activity oxazoline -copper complex catalyst which is shown with (However, R<sup>1</sup> shows alkyl group, phenyl group, benzyl group of carbon number 1~5 in respectiveindependence.).

As for this optical activity oxazoline -copper complex catalyst, below-mentioned General Formula (II)

【0027】

[Chemical Formula 5]

【0028】

In methylene chloride solvent after reacting, unreacted copper (II) chloride it can filter, the optical activity oxazoline derivative and copper (II) chloride which are shown with (However, R<sup>1</sup> shows alkyl group, phenyl group, benzyl group of carbon number 1~5 in respectiveindependence.) with (TRANSLATION STALLED A) thing which residue recrystallization does easily it can synthesize.

【0029】

As optical activity oxazoline derivative which is used with reaction A, it can procure as reagent optical activity oxazoline derivative which restriction losing way it is possible.

それらを具体的に例示すると、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-メチル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-イソプロピル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-フェニル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-メチル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-イソプロピル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]等を挙げることができる。

#### 【0030】

これらの中でも特に、銅錯体とした際に高い選択性を発現する2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-ベンジル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-フェニル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-メチル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-イソプロピル-2-オキサゾリン]、2,2-イソプロピリデンビス[(4S)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]等が特に好適である。

#### 【0031】

本反応で使用される光学活性オキサゾリン-銅錯体の使用量としては、触媒として使用するため(dl)-1,2-ジオール化合物1モルに対して当量以下であれば特に制限は無いが、通常(dl)-1,2-ジオール化合物1モルに対して0.001~0.5モル、好ましくは0.005~0.1モルの範囲から選択すればよい。

#### 【0032】

本発明は、通常有機溶媒中で実施される。

本発明で使用される有機溶媒としては、(dl)-1,2-ジオール化合物及びカルボン酸ハライド化合物等と反応しない溶媒であれば何等制限無く使用できる。

これらの有機溶媒を具体的に例示すると、テトラハイドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルカーボネート等のカーボネート類、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類、ヘキサン、ヘプタン等の

When those are illustrated concretely, 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 R ) - 4 -phenyl -2- oxazoline ], 2 and 2-isopropylidene bis [ (4 R ) - 4 -methyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 R ) - 4 -isopropyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 R ) - 4 -t- butyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 S ) - 4 -phenyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 S ) - 4 -methyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 S ) - 4 -isopropyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 S ) - 4 -t- butyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 S ) - 4 -benzyl -2- oxazoline ] etc can be listed.

#### 【0030】

Especially, 2 and 2 -isopropylidene bis where high selectivity is revealed the occasion where it makes copper complex [ (4 R ) - 4 -phenyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 R ) - 4 -t- butyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 R ) - 4 -benzyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 S ) - 4 -phenyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 S ) - 4 -t- butyl -2- oxazoline ], 2 and 2 -isopropylidene bis [ (4 S ) - 4 -benzyl -2- oxazoline ]etc especially is ideal even among these.

#### 【0031】

In order to use as amount used of optical activity oxazoline -copper complex which is used with the this reaction , as catalyst if it is equivalent or less (dl ) - vis-a-vis 1 and 2 -diol compound 1 mole ,there is not especially restriction, but usually (dl ) - vis-a-vis 1 and 2 -diol compound 1 mole if from range of 0.001 - 0.5 mole , preferably 0.005~0.1 mole it should have selected.

#### 【0032】

this invention is executed usually in organic solvent .

If (dl ) - 1 and 2 -diol compound and it is a solvent which does not react with the carboxylic acid halide compound etc as organic solvent which is used with this invention , you can use without restriction such as what.

When these organic solvent are illustrated concretely, tetrahydrofuran , 1, 4- dioxane , diethyl ether , t- butyl methyl ether or other ethers , dichloromethane , chloroform , carbon tetrachloride or other halogenated hydrocarbons , acetonitrile , propionitrile or other nitriles , benzene , toluene , xylene or other aromatic hydrocarbons , acetone , methylethyl ketone or other ketones , dimethyl carbonate or other carbonate and ethylacetate , propyl acetate or other esters , hexane , heptane or other aliphatic hydrocarbons etc can be listed.

脂肪族炭化水素類等を挙げることができる。

**【0033】**

これらの有機溶媒の中でも特に、高い収率と反応速度が期待できる、テトラハイドロフラン、1,4-ジオキサンのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルムのハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類等が好適に採用される。

**【0034】**

本発明において使用される有機溶媒の量としては、特に制限は無いが、あまり量が多いとバッチあたりの収量が減少するため経済的でなく、あまり量が少ないと攪拌等に支障をきたすため、通常、反応溶媒中の(dl)-1,2-ジオール化合物の濃度が 0.1~70 重量%、さらには 1~60 重量%となるように、有機溶媒を使用するのが好ましい。

**【0035】**

本発明における反応方法は特に限定されないが、反応器に(dl)-1,2-ジオール化合物、塩基、光学活性オキサゾリン-銅錯体触媒、有機溶媒を仕込み、攪拌しながらカルボン酸ハライド化合物を添加することにより好適に行うことができる。

**【0036】**

このとき、反応温度としては、用いる(dl)-1,2-ジオール化合物、塩基及びカルボン酸ハライド化合物の種類によって異なるため、一概には言えないが、あまり温度が低いと反応温度が著しく小さくなり、あまり温度が高いと副反応を助長するため、通常、-50~20 deg C、好ましくは、-30~0 deg C の範囲で実施するのが良い。

**【0037】**

また、反応時間としては特に制限は無いが、0.1~40 時間もあれば充分である。

**【0038】**

本発明における上記反応は、常圧、減圧、加圧のいずれの状態でも実施可能である。

また、該反応は、空气中で実施してもよいし、あるいは窒素、ヘリウム、アルゴン等の不活性気体雰囲気下で実施してもよい。

**【0039】**

このようにして、(dl)-1,2-ジオール化合物のどち

**【0033】**

Especially, you can expect high yield and reaction rate even in these organic solvent, halogenated hydrocarbons, benzene, toluene, xylene or other aromatic hydrocarbons, ethylacetate or other esters etc of ethers, dichloromethane, chloroform of tetrahydrofuran, 1, 4-dioxane is adopted ideally.

**【0034】**

Regarding to this invention, there is not especially restriction, as the quantity of organic solvent which is used, but when quantity is many excessively, because yield per batch decreases, not to be a economical, when quantity is small excessively, in order to cause hindrance to agitation etc, usually, in reaction solvent (dl) - 1, 2 - diol compound concentration 0.1 - 70 weight %, furthermore in order to become 1 - 60 weight %, using organic solvent is desirable.

**【0035】**

reaction method in this invention especially is not limited. While (dl) - inserting 1 and 2 - diol compound, base, optical activity oxazoline - copper complex catalyst, organic solvent in reactor, agitating it is possible to do ideally, by adding carboxylic acid halide compound .

**【0036】**

At time of this, as reaction temperature, it uses, (dl) - 1 and 2 - diol compound, base and with types of carboxylic acid halide compound because of different, you cannot say unconditionally. When excessive temperature is low, reaction temperature small becomes considerable, when temperature is high excessively, in order assist to do the side reaction, it is good of usually, - to execute in range 50 - 20 deg C, preferably, -30~0deg C.

**【0037】**

In addition, as reaction time there is not especially restriction, but if there are as many as 0.1 - 40 hours, it is a satisfactory .

**【0038】**

Above-mentioned reaction in this invention is practical any state of ambient pressure, vacuum, pressurization.

In addition, it is possible to execute said reaction, in air and, or it is possible to execute under nitrogen, helium, argon or other inert gas atmosphere .

**【0039】**

this requiring, (dl) - 1 and 2 - diol compound either one

らか一方の異性体の水酸基がアシル化された化合物が生成する。

ここで、光学活性オキサゾリン-銅錯体として、R体の化合物を用いた場合は、1,2-ジオール化合物において(S,S)体が選択的にアシル化され、(S,S)-2-アシル化 1,2-ジオール化合物誘導体と(R,R)-1,2-ジオール化合物が生成する。

他方、光学活性オキサゾリン-銅錯体として、S体の化合物を用いた場合は、1,2-ジオール化合物において(R,R)体が選択的にアシル化され、(R,R)-2-アシル化 1,2-ジオール化合物誘導体と(S,S)-1,2-ジオール化合物が生成する。

#### 【0040】

上記反応生成物の単離生成方法としては、既知の方法が何等制限無く採用できる。

例えば、反応溶液を水にあけた後、塩化メチレンで抽出し、得られた有機溶媒を硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥した後、溶媒留去、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって、光学活性 2-アシル化 1,2-ジオール化合物誘導体を分離生成することができる。

得られた該化合物は、必要に応じてアシル基を脱離させ、光学活性な 1,2-ジオール化合物として医農薬中間体等の種々な用途に使用すればよい。

#### 【0041】

この際に、未反応のもう一方の異性体である光学活性 2-アシル化 1,2-ジオール化合物は有機相に抽出されている。

このため、もう該アシル化されていない異性体が必要であるならば、シリカゲルクロマトグラフィーによる分離操作をさらに続けることによって分離精製することができる。

#### 【0042】

##### 【実施例】

以下、実施例を掲げて本反応を具体的に説明するが、本発明はこれらによって何等制限されるものではない。

##### 実施例 1

30ml の茄子型フラスコに、(dl)-ヒドロベンゾイン 0.214g(1mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 0.129g(1mmol)、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]銅錯体 0.023g(0.05mmol)を 5ml の塩化メチレンに溶解し、攪拌した。

hydroxy group of the isomer of one side compound which acylation is done it forms.

It is dense, case compound of R-isomer is used \*, as optical activity oxazoline -copper complex , the(S, S ) body selectively acylation is done in 1 and 2 -diol compound , (S, S ) - 2 -acylation 1, 2- diol compound derivative (R, R ) - 1 and2 -diol compound form.

As other , optical activity oxazoline -copper complex , case compound of S-isomer is used, (R, R ) body the selectively acylation is done in 1 and 2 -diol compound , (R, R ) - 2 -acylation 1- 2- diol compound derivative (S, S ) - 1 and 2 -diol compound form.

#### [0040]

As isolation preparation method of above-mentioned reaction product , you can adopt the known method without restriction such as what.

After opening for example reaction solution to water, it extracts with methylene chloride ,after drying organic solvent which is acquired with magnesium sulfate or other desiccant , solvent removal , residue with [shirikagerukuromatogurafii ], it can separate can form optical activity 2- acylation 1, 2- diol compound derivative .

If removal doing according to need acyl group , you should have used said compound which itacquires, for pharmaceutical and pesticide intermediate or other various application as optically active 1, 2- diol compound .

#### [0041]

this occasion, optical activity 2- acylation 1, 2- diol compound which is a isomer of unreacted another is extracted in organic phase .

Because of this , isomer which said acylation is already not done is unnecessary, if is, separation and purification it is possible by fact that separation operation furthermore is continued with [shirikagerukuromatogurafii ].

#### [0042]

##### [Working Example (s)]

Below, putting out Working Example , you explain this reaction concretely, but this invention what etc is not something which is restricted with these.

##### Working Example 1

In pear-shaped flask of 30 ml , (dl ) -hydro benzoin 0.214g (1 mmol ), diisopropyl ethylamine 0.129g (1 mmol ), 2 and 2 -isopropylidene bis it melted [ (4 R ) - 4 -phenyl -2- oxazoline ] copper complex 0.023g (0.05 mmol ) in methylene chloride of 5 ml , agitated.

この溶液を 0 deg C に冷却し、ベンゾイルクロライド 0.070g(0.5mmol)を滴下し、薄層クロマトグラフィー上で、ベンゾイルクロライドのスポットが消失するまで 0 deg C で反応させた。

反応終了後、反応液を 10ml の水にあけ、塩化メチレン 5ml で 3 回抽出した。

抽出液を集め、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、塩化メチレンを減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開液:n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で分離精製したところ、2-ベンゾイルオキシ-1,2-ジフェニルエタノールを 0.148g(収率 96%)取得した。

また、本化合物を光学分割カラム(ダイセル化学工業製キラルパック OJ)を用いて液体クロマトグラフィー(展開液:n-ヘキサン:イソプロピルアルコール=5:1)で光学純度を測定したところ、99%ee 以上であり、絶対配置は(S,S)であった。

#### 【0043】

さらに、上記化合物取得後、さらにシリカゲルカラムトグラフィーでの分離操作を続けた結果、(R,R)-ヒドロベンゾインを 0.107g(収率 100%)取得することができた。

また、本化合物を光学分割カラム(ダイセル化学工業製キラルパック OJ)を用いて液体クロマトグラフィー(展開液:n-ヘキサン:イソプロピルアルコール=5:1)で光学純度を測定したところ、96%ee であった。

#### 【0050】

##### 実施例 13

30ml の茄子型フラスコに、(dl)-ヒドロベンゾイン 0.214g(1mmol)、1,2-ジフェニルエタノール 0.010 g(0.05mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 0.129 g(1mmol)、2,2-イソプロピリデンビス[(4R)-4-フェニル-2-オキサゾリン]銅錯体 0.023g(0.05mmol) を 5ml の塩化メチレンに溶解し、攪拌した。

この溶液を 0 deg C に冷却し、ベンゾイルクロライド 0.070g(0.5mmol)を滴下し、薄層クロマトグラフィー上で、ベンゾイルクロライドのスポットが消失するまで 0 deg C で反応させた。

反応終了後、反応液を 10ml の水にあけ、塩化メチレン 5ml で 3 回抽出した。

抽出液を集め、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、塩化メチレンを減圧留去し、得られた

Until this solution is cooled in 0 deg C, benzoyl chloride 0.070g (0.5 mmol ) is dripped, on the thin layer chromatography , spot of benzoyl chloride disappears, it reacted with 0 deg C.

After reaction termination , you opened reaction mixture to water of 10 ml , the thrice extracted with methylene chloride 5ml .

extracted liquid was gathered, after drying, methylene chloride vacuum distillation was done making use of magnesium sulfate , residue which is acquired with [shirikagerukuromatogurafii ] (developing liquid :n-hexane :ethylacetate =3:1 ) when separation and purification it does, 2 -benzoyl oxy -1, 2- biphenyl ethanol were acquired 0.148 g (yield 96% ).

In addition, when optical purity was measured with liquid chromatography \* (developing liquid :n- hexane :isopropyl alcohol bath jp11 =5:1 ) this compound making use of optical resolution column (Daicel Chemical Industries Ltd. (DB 69-054-0729 ) make Chiralpak OJ ), with 99% ee or more, absolute configuration was the(S, S ).

#### [0043]

Furthermore, after description above compound acquiring, furthermore the result of continuing separation operation with [shirikagerukaramutogurafii ], (R, R ) 0.107 g (yield 100% ) it could acquire -hydro benzoin .

In addition, when optical purity was measured with liquid chromatography \* (developing liquid :n- hexane :isopropyl alcohol bath jp11 =5:1 ) this compound making use of optical resolution column (Daicel Chemical Industries Ltd. (DB 69-054-0729 ) make Chiralpak OJ ), it was 96% ee.

#### [0050]

##### Working Example 13

In pear-shaped flask of 30 ml , (dl ) -hydro benzoin 0.214g (1 mmol ), 1 and 2 -biphenyl ethanol 0.010g (0.05 mmol ), diisopropyl ethylamine 0.1 29g (1 mmol ), 2 and 2 -isopropylidene bis it melted [ (4 R ) - 4 -phenyl -2-oxazoline ] copper complex 0.023g (0.05 mmol ) in methylene chloride of 5 ml , agitated.

Until this solution is cooled in 0 deg C, benzoyl chloride 0.070g (0.5 mmol ) is dripped, on the thin layer chromatography , spot of benzoyl chloride disappears, it reacted with 0 deg C.

After reaction termination , you opened reaction mixture to water of 10 ml , the thrice extracted with methylene chloride 5ml .

extracted liquid was gathered, after drying, methylene chloride vacuum distillation was done making use of

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開液:n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で分離精製したところ、2-ベンゾイルオキシ-1,2-ジフェニルエタノールを 0.149g(収率 97%)取得した。

また、本化合物を光学分割カラム(ダイセル化学工業製キラルパック OJ)を用いて液体クロマトグラフィー(展開液:n-ヘキサン:イソプロピルアルコール=5:1)で光学純度を測定したところ、98%eeであり、絶対配置は(S,S)であった。

また、1,2-ジフェニルエタノールがベンゾイル化された化合物は全く検出されなかった。

#### 【0053】

#### 【発明の効果】

本発明によれば、医農薬中間体或いは触媒の配位子として重要な化合物である光学活性ジオール化合物を、片方の水酸基のみがアシル化された光学活性な誘導体と、このようなアシル化がなされていない1,2-ジオール化合物とに効率的に光学分割できる。

その際、各光学活性化合物は、高収率、且つ高い光学純度で得ることができる。

しかも、原料として用いる(dl)-1,2-ジオール化合物にモノアルコールが存在しても反応には何等影響を与えない。

#### 【0054】

即ち、本発明は、光学活性ジオール化合物を得る極めて有用な分割方法である。

magnesium sulfate , residue which is acquired with [shirikagerukuromatogurafii ] (developing liquid :n-hexane :ethylacetate =3:1 )when separation and purification it does, 2 -benzoyl oxy -1, 2- biphenyl ethanol were acquired 0.149 g (yield 97% ).

In addition, when optical purity was measured with liquid chromatography \* (developing liquid :n- hexane :isopropyl alcohol bath jp11 =5:1 ) this compound making use of optical resolution column (Daicel Chemical Industries Ltd. (DB 69-054-0729 ) make Chiralpak OJ ), with 98% ee, absolute configuration was (S, S ).

In addition, 1 and 2 -biphenyl ethanol did not detect compound which benzoylation is done completely.

#### 【0053】

#### 【Effects of the Invention】

optical activity diol compound which is an important compound according to this invention , as the ligand of pharmaceutical and pesticide intermediate or catalyst , a optically active derivative and this with to 1 and 2-diol compound where kind of acylation ,which acylation is done has not done optical resolution is possible only hydroxy group of one side to efficient .

That time, high yield , and it can acquire each optically active compound , with high optical purity .

Furthermore, it uses, as starting material , (dl ) - monoalcohol existing in 1 and 2-diol compound , effect such as what is not produced to reaction.

#### 【0054】

Namely, this invention is quite useful separatory method which obtains optical activity diol compound .

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**